



TITLE:

Experimental studies on the combined  
chemotherapy with anticoagulant and  
anticancer agent( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Yamauchi, Nobuyuki

---

CITATION:

Yamauchi, Nobuyuki. Experimental studies on the combined chemotherapy with  
anticoagulant and anticancer agent. 京都大学, 1968, 医学博士

ISSUE DATE:

1968-01-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/212736>

RIGHT:

氏 名	山 内 信 幸
	やま うち のぶ ゆき
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 420 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 43 年 1 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	<b>Experimental studies on the combined chemotherapy with anticoagulant and anticancer agent</b> (血液凝固抑制剤と制癌剤との併用による悪性腫瘍の治療に関する 実験的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 木 村 忠 司 教 授 半 田 肇 教 授 本 庄 一 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

悪性腫瘍に関する生化学、或いは生物学等の基礎的な研究成績の増大とともに、近年悪性腫瘍に対する化学療法の諸知見も次第に増大しつつある。しかしながらいまだ臨床領域とくに外科領域での試用成績は満足すべきものが得られていない。したがって悪性腫瘍の進展形式の基礎的知見を把握し、これにもとづく化学療法の併用療法は検討に値するものと考えられる。現在までの知見によれば、悪性腫瘍患者の流血中に腫瘍細胞がかなり高率に発見され、またこれらの流血中の腫瘍細胞は必ずしも転移を起こす素材とはならず、一部は血管内で明らかに死滅することが知られている。流血中の腫瘍細胞が転移巣を作る場合の病理学的な過程の詳細はすでに Woodらにより明らかにされているが、彼らによれば腫瘍細胞の着床には局所の毛細管におけるフィブリンの発生、小血栓の形成がみられるという。したがって転移の防止或いは比較的新鮮な小転移巣に対し化学療法剤を使用する際、血液凝固抑制剤を併用し、腫瘍形成に至らない間に化学療法剤を作用せしめることは悪性腫瘍の化学療法において興味ある問題を提示するものと思われる。

著者はかかる観点より臨床的に化学療法剤と血液凝固抑制剤の併用法療を意図するものであるが、それにさきだち実験的にその効果を検討した成績が本論文である。

体重 100g 前後のドンリュウ系ラッテを用い股静脈より吉田肉腫細胞を注入し、同時に転移の防止或いは小腫瘍巣の治療を目的として血液凝固抑制剤と制癌剤の併用療法を行ない、生存率、剖検所見等を検討し、同時に制癌剤或いは血液凝固抑制剤の単独投与を行ない、その成績と比較検討した。

1) Mitomycin C 単独使用群において Mitomycin C の投与量を種々検討した結果 1.0 mg/kg の投与が最も生存率がよく、実験動物25匹中、2匹8%において長期生存例が見られた。なお長期生存を見た2匹中、1匹においては屠殺後の剖検所見において顕微鏡的に腫瘍細胞を見出し得ず、完全治癒が期待された。

2) 血液凝固抑制剤として Heparin をとりあげたが、Heparin 単独使用群では実験動物30匹中、3匹において長期生存例が見られた。またこれら長期生存例3匹中、2匹においては、屠殺後の剖検所見か

ら完全治癒が期待された。

3) Mitomycin C の最適量と Heparin を同時に併用すると実験動物30匹中、8匹26.7%において長期生存が得られ、Heparin 単独投与、Mitomycin C 最適量の単独投与群の成績に比して生存率の上からはるかに良好な成績が得られた。また長期生存例については屠殺し諸臓器につき顕微鏡的に転移の有無を詳細に検討したが、長期生存例8匹中、7匹約90%において腫瘍細胞を見出し得なかった。したがって長期生存例中、完全治癒が期待される群についても Heparin または Mitomycin C の単独投与群のそれに比して、本群でははるかに良好な成績が得られた。

4) Heparin投与群では Heparin 投与のためと考えられる出血傾向等は何ら見出し得なかった。

5) 対照として蛋白融解作用は明らかであるが、フィブリン生成阻止作用を有しない Chymotrypsin の単独投与を試みたが Heparin 投与時のような成績が得られず、Heparin 投与の抗癌効果はフィブリン生成の阻止に関係すると思われた。

以上要約すると、本論文は血液凝固抑制剤と制癌剤との併用が悪性腫瘍の転移防止或いは小腫瘍巣の治療にきわめて有力であり、臨床応用が期待されることを実験的に示し得たものである。

## 論文審査の結果の要旨

悪性腫瘍の転移、特に血行性転移の形成機転に関して Wood によると腫瘍細胞の着床に際しては局所の毛細管にフィブリンの発生および小血栓の形成が見られる。そこで山内は血液凝固抑制剤を併用することにより制癌剤の効果を改善せしめ得るのではないかとの意図のもとに次のような動物実験を行なった。体重 100gr 前後のドンリュウ系ラットを用いて、その股静脈から吉田肉腫細胞を注入し、同時に制癌剤として Mitomycin C、血液凝固抑制剤として Heparin をそれぞれ単独および両者の合併投与を行ない制癌効果を比較した。その結果 Mitomycin は 1.0 mg/Kg 投与が最も生存率よく25匹中2匹(8%)に長期生存が見られそのうち1例は剖検上腫瘍を見いだし得なかった。次に Heparin 単独投与群では30匹中3匹(10%)に長期生存例を得、かつそのうち2匹は腫瘍陰性である。つまり Heparin だけでも癌の血行転移をある程度防ぎ得ることになる。さらに Mitomycin と Heparin とを併用した群では30匹中8匹すなわち26.7%に長期生存をみ、かつそのうち7匹は剖検上腫瘍を見いだし得なかった。すなわち血液凝固抑制剤と制癌剤との併用は腫瘍の転移防止に有力な手段として臨床的に応用さるべきものであり、この際の Heparin の効果はフィブリン形成抑制に起因するものと考えられる。

本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。